

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 3 月 7 日 (07.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/18326 A1(51) 国際特許分類: C07C 259/06, 275/42,
311/21, 311/29, 311/44, 311/46, 335/22, C07D 295/22,
215/36, 213/74, 213/89, A61K 31/18, 31/17, 31/4453,
31/47, 31/4406, 31/4409, 31/4402, 31/44, A61P 43/00,
31/04, 29/00, 19/02, 37/06, 35/00, 1/04, 3/10高田郡甲田町下甲立1624 湧永製薬株式会社内
Hiroshima (JP).(74) 代理人: 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒
103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共
同ビル Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07292

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 27 日 (27.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-263094 2000 年 8 月 31 日 (31.08.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 湧永製薬
株式会社 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原4
丁目5番36号 Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平田晃陰
(HIRATA, Terukage) [JP/JP]. 三隅啓司 (MISUMI,
Keiji) [JP/JP]. 伊藤健治 (ITO, Kenji) [JP/JP]. 猪熊
健一 (INOKUMA, Kenichi) [JP/JP]. 片山貴美子
(KATAYAMA, Kimiko) [JP/JP]; 〒739-1195 広島県

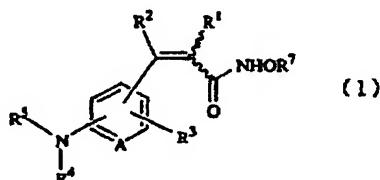
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PROPENOHYDROXAMIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規プロペノヒドロキサム酸誘導体

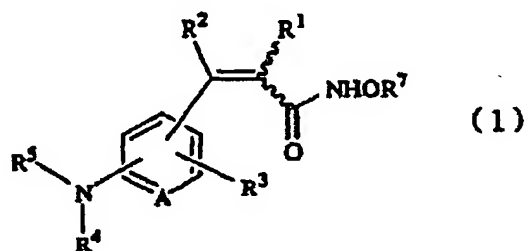


(57) Abstract: Propenohydroxamic acid derivatives represented by the following general formula (1) or salts thereof and drugs containing the same: (1) wherein R¹ represents hydrogen, alkyl or halogeno; R² represents cycloalkyl, aryl, heteroaryl, etc.; R³ represents hydrogen, alkenyl, etc.; R⁴ represents R⁶CO-, R⁶SO₂-, R⁶NHCO- or R⁶NHCS- (wherein R⁶ represents alkyl, cycloalkyl, cyclic amino, aryl, heteroaryl, etc.); R⁷ represents hydrogen or a protective group; and A represents CH, nitrogen or oxidized nitrogen. Because of having an excellent TACE inhibitory activity, the above compounds are useful as drugs for preventing and/or treating diseases such as sepsis, rheumatoid arthritis, arthritis deformans, infectious diseases, autoimmune diseases, malignant neoplasm, collagen disease, ulcerative colitis, MOF, non-insulin-dependent diabetes mellitus, etc.



(57) 要約:

本発明は、下記の一般式 (1)



[式中、 R^1 は水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示し、 R^2 はシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基等を示し、 R^3 は水素原子又はアルケニル基等を示し、 R^5 は R^6CO- 、 R^6SO_2- 、 R^6NHCO- 又は R^6NHCS- （ここで、 R^6 はアルキル基、シクロアルキル基、環状アミノ基、アリール基又はヘテロアリール基等を示す）を示し、 R^7 は水素原子又は保護基を示し、 A は CH 、窒素原子又は酸化された窒素原子を示す。]で表されるプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩、それを含有する医薬に関する。

上記化合物は、優れたTACE阻害活性を有し、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病潰瘍性大腸炎、MOF、インスリン非依存型糖尿病等の疾患を予防及び／又は治療するための医薬として有用である。

明 細 書

新規プロペノヒドロキサム酸誘導体

技術分野

本発明は、新規なプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

腫瘍壊死因子- α (TNF- α ; tumor necrosis factor- α) は主にB細胞、T細胞、マクロファージ、NK細胞のような活性化細胞により産生されるサイトカインの一種である。TNF- α は強力な抗腫瘍活性を有する一方、腫瘍細胞に限らず、正常細胞に対しても多彩な生理活性を有し、各種の炎症メディエーターとしても重要な役割を果たすことが知られているが、特に、TNF- α の細胞外への放出が過剰の場合、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、潰瘍性大腸炎等の疾病を引き起こすと考えられている。また、脂肪細胞が産生するTNF- α は、糖尿病の成因・病態に深く関与することが知られており、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) においては、肥満・インスリン抵抗性のメディエーターとしての役割が注目されてきている。更には、多臓器不全 (MOF ; multiple organ failure) 等の臓器障害を伴う疾患に深く関与していることも知られている。

近年、TNF- α の放出を引き起こす酵素 (TNF- α 変換酵素 ; TACE) がメタロプロテアーゼであることが解り、TACEの作用を阻害する物質によってTNF- α の作用を抑制或いは阻止することにより、上記疾病の治療及び予防が可能になると考えられ、TACE阻害剤の開発が進められている。

TACE阻害活性を有する物質としては、例えば、Journal of Leukocyte

Biology, 57, 774(1995)、Nature, 370, 218(1994)、Nature, 370, 558(1994)に記載の化合物が知られているが、当該化合物は細胞外マトリックス分解酵素(MMP)を阻害する作用を有し、TACE以外にも複数のMMPに作用することから、好ましくない作用の発現が懸念される。

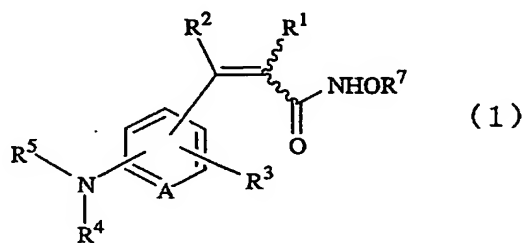
また、最近では、TACEを選択的に阻害する物質が幾つか報告されているが(特願平7-507668号公報、特願平10-255899号公報)、その活性は十分なものでなく、临床上応用可能な薬剤は未だ見出されていないのが現状である。

従って、本発明は、TACEを選択的に阻害し、TNF- α が細胞外へ過剰に放出されることに起因する各種疾患、例えば敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病、潰瘍性大腸炎、MOF、インスリン非依存型糖尿病等の予防又は治療薬として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、TACE阻害作用を有する物質を探索した結果、以下に示す新規なプロペノヒドロキサム酸誘導体(1)及びその塩が優れたTACE阻害活性を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、以下の一般式(1)



[式中、R¹は水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示し、R²はシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘ

テロアリール基を示し、 R^3 は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいアルケニル基を示し、 R^5 は R^6CO- 、 R^6SO_2- 、 R^6NHCO- 又は R^6NHCS- （ここで、 R^6 は置換基を有していてもよいアルキル基又はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す）を示し、 R^7 は水素原子又は保護基を示し、 A は CH 、窒素原子又は酸化された窒素原子を示す。）

で表されるプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩を提供するものである。

また本発明は、当該プロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有する医薬を提供するものである。

また本発明は、該プロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有するTACE阻害剤を提供するものである。

また本発明は、該プロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また本発明は、医薬を製造するための該プロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩の使用を提供するものである。

また本発明は、該プロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩を投与することを特徴とする敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病、潰瘍性大腸炎、MOF及びインスリン非依存型糖尿病から選ばれる疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物を示す一般式（1）中の各置換基について以下に説明する。

R^1 は水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示すものであるが、ここで示されるアルキル基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、このうち炭素数1～5の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、特にメ

チル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等が好ましい。

R^1 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。

斯かる R^1 のうち、好ましくは水素原子又は炭素数1～5の直鎖のアルキル基（特にメチル基、エチル基、*n*-プロピル基）であり、特に水素原子である場合が好ましい。

R^2 はシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すものであるが、ここで示されるシクロアルキル基としては、炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げられ、このうち炭素数3～8のシクロアルキル基が好ましく、特にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3～6のシクロアルキル基が好ましい。

R^2 で示される置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル基、ナフチル基等が好ましい。

R^2 で示される置換基を有していてもよいヘテロアリール基におけるヘテロアリール基としては、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1～3個有する5～14員の単環又は二環式のヘテロアリール基が挙げられる。また、ヘテロアリール基が窒素原子を含む場合は、当該窒素原子は酸化されていてもよい。斯かるヘテロアリール基としては、例えばピリジル基、ピリジル *N*-オキシド基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾピラニル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、インド

リル基、イソインドリル基等が挙げられ、中でもピリジル基、ピリジル N-オキシド基、フラニル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ナフチリジニル基、キノリル基等の 5～10 員のヘテロアリール基が好ましい。

これら R^2 で示されるアリール基及びヘテロアリール基は、該環上において 1～3 個の置換基を有していてもよく、斯かる置換基としては、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等）、モノ-、ジ-若しくはトリハロゲノアルキル基（例えばトリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等）、フェノキシ基等、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子等）、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、スルホニル基、スルフィニル基、スルファモイル基、アルカノイル基、アリロイル基又は $R^9R^{10}N-$ （ここで、 R^9 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^{10} は水素原子又は R^5 と同様の基を示す）等が挙げられる。

ここで、 R^9 で示される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等が挙げられ、 R^{10} は R^5 と同様の基、すなわち R^6CO- 、 R^6SO_2- 、 R^6NHCO- 又は R^6NHCS- （ R^6 は置換基を有していてもよいアルキル基又はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す）を示すが、具体的には R^5 として後述するものと同様のものが挙げられ、好ましくは R^6SO_2- （ R^6 は置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す）場合であり、この場合の R^6 としてはメトキシ基、ニトロ基等で置換されたフェニル基である場合が好ましい。

斯かる R^2 のうち、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有して

いてもよいヘテロアリール基である場合が好ましい。

R^3 は水素原子又はハロゲン原子を示すものであるが、ここで示されるハロゲン原子としては、 R^1 で示したものと同様であり、特にフッ素原子又は塩素原子が好ましい。

R^4 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいアルケニル基を示すものであるが、ここで示される置換基を有していてもよいアルキル基としては、 R^1 で示したアルキル基の他、当該アルキル基に1～5個の置換基を有するものが挙げられ、斯かる置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば塩素原子、フッ素原子等)、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等)、アルカノイル基(例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等)、ベンゾイル基、アリール基(例えばフェニル基、ナフチル基等)、ヘテロアリール基(例えばピリジル基、チエニル基、フラニル基等)等が挙げられる。

R^4 で示される置換基を有していてもよいアルケニル基におけるアルケニル基としては、炭素数2～12の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基が挙げられ、このうち炭素数1～8の直鎖のアルケニル基が好ましく、特にビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等の炭素数1～6の直鎖のアルケニル基が好ましい。当該アルケニル基に置換基し得る基としては、上記アルキル基の置換基として例示したものが挙げられる。

R^5 は、 R^6CO- 、 R^6SO_2- 、 R^6NHCO- 又は R^6NHCS- (R^6 は置換基を有していてもよいアルキル基又はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す)を示すものであるが、 R^6 で示される置換基を有していてもよいアルキ

ル基としては、 R^4 で示したものと同様のものが挙げられる。

R^6 で示されるシクロアルキル基としては、 R^2 で示した炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げられるが、特にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3～6のシクロアルキル基が好ましい。

R^6 で示される環状アミノ基としては、4～8員の飽和又は不飽和の環状アミノ基、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、テトラヒドロピリジル基等が挙げられ、特にアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等の4～8員の飽和環状アミノ基が好ましい。

R^6 で示される置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいヘテロアリール基としては、 R^2 で示したものと同様のものが挙げられるが、特に置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル基、ナフチル基の他、 C_{1-8} アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等）、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、トリハロゲノアルキル基、（例えば、トリフルオロメチル基、2，2，2-トリフルオロエチル基等）等で1若しくは2置換されたフェニル基又はナフチル基が好ましく、具体的には2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、2，3-ジメチルフェニル基、2，4-ジメチルフェニル基、2，5-ジ

メチルフェニル基、2，6-ジメチルフェニル基、3，4-ジメチルフェニル基、3，5-ジメチルフェニル基、2，3-ジメトキシフェニル基、2，4-ジメトキシフェニル基、2，5-ジメトキシフェニル基、2，6-ジメトキシフェニル基、3，4-ジメトキシフェニル基、3，5-ジメトキシフェニル基、2，3-ジフルオロフェニル基、2，4-ジフルオロフェニル基、2，5-ジフルオロフェニル基、2，6-ジフルオロフェニル基、3，4-ジフルオロフェニル基、3，5-ジフルオロフェニル基、2，3-ジニトロフェニル基、2，4-ジニトロフェニル基、2，5-ジニトロフェニル基、2，6-ジニトロフェニル基、3，4-ジニトロフェニル基、3，5-ジニトロフェニル基、2-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルフェニル基、2-フルオロ-6-メチルフェニル基、3-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、3-フルオロ-5-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-メトキシ-3-メチルフェニル基、2-メトキシ-4-メチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、2-メトキシ-6-メチルフェニル基、3-メトキシ-2-メチルフェニル基、4-メトキシ-2-メチルフェニル基、5-メトキシ-2-メチルフェニル基、3-メトキシ-4-メチルフェニル基、3-メトキシ-5-メチルフェニル基、4-メトキシ-3-メチルフェニル基、2-メチル-3-ニトロフェニル基、2-メチル-4-ニトロフェニル基、2-メチル-5-ニトロフェニル基、2-メチル-6-ニトロフェニル基、3-メチル-2-ニトロフェニル基、4-メチル-2-ニトロフェニル基、5-メチル-2-ニトロフェニル基、3-メチル-4-ニトロフェニル基、3-メチル-5-ニトロフェニル基、4-メチル-3-ニトロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル

基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、5-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2-フルオロ-5-メトキシフェニル基、2-フルオロ-6-メトキシフェニル基、3-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メトキシフェニル基、5-フルオロ-2-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-フルオロ-5-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-3-ニトロフェニル基、2-フルオロ-4-ニトロフェニル基、2-フルオロ-5-ニトロフェニル基、2-フルオロ-6-ニトロフェニル基、3-フルオロ-2-ニトロフェニル基、4-フルオロ-2-ニトロフェニル基、5-フルオロ-2-ニトロフェニル基、3-フルオロ-4-ニトロフェニル基、3-フルオロ-5-ニトロフェニル基、4-フルオロ-3-ニトロフェニル基、2-メトキシ-3-ニトロフェニル基、2-メトキシ-4-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5-ニトロフェニル基、2-メトキシ-6-ニトロフェニル基、3-メトキシ-2-ニトロフェニル基、4-メトキシ-2-ニトロフェニル基、5-メトキシ-2-ニトロフェニル基、3-メトキシ-4-ニトロフェニル基、3-メトキシ-5-ニトロフェニル基、4-メトキシ-3-ニトロフェニル基等が挙げられ、このうち特に3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、3、4-ジメトキシフェニル基が好ましい。

また、置換基を有していてもよいヘテロアリール基としては、ピリジル基、フラニル基、チエニル基、ピロリル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、キノリル基等のヘテロアリール基又は、これらが上記アリール基の場合と同様置換基（ C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、トリハロゲノアルキル基等）で1

若しくは2置換されたものが好ましい。

斯かる R^6 のうち、特に R^6SO_2- である場合が好ましく、更に R^6 が、メトキシ基、ニトロ基等で置換されたフェニル基である場合が好ましい。

R^7 は水素原子又は保護基を示すものであるが、ここで示される保護基としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基等のエーテル類、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基等のアラルキル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル基等の酸又はアルカリで容易に脱離するものが挙げられる。

更に、本発明の一般式(1)で示される化合物のうち好ましい態様としては、 R^1 が水素原子であり、 R^2 がピリジル基又はフェニル基であり、 R^3 が水素原子であり、 R^4 がメチル基、イソプロピル基等のアルキル基であり、 R^5 が置換フェニル基であり、AがCHである場合が挙げられる。

本発明化合物(1)の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、例えば、(イ)塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、(ロ)ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸などの有機カルボン酸との塩、(ハ)メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩等の酸付加塩、(イ')ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、(ロ')カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、(ハ')アンモニウム塩、(ニ')トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩等の塩基付

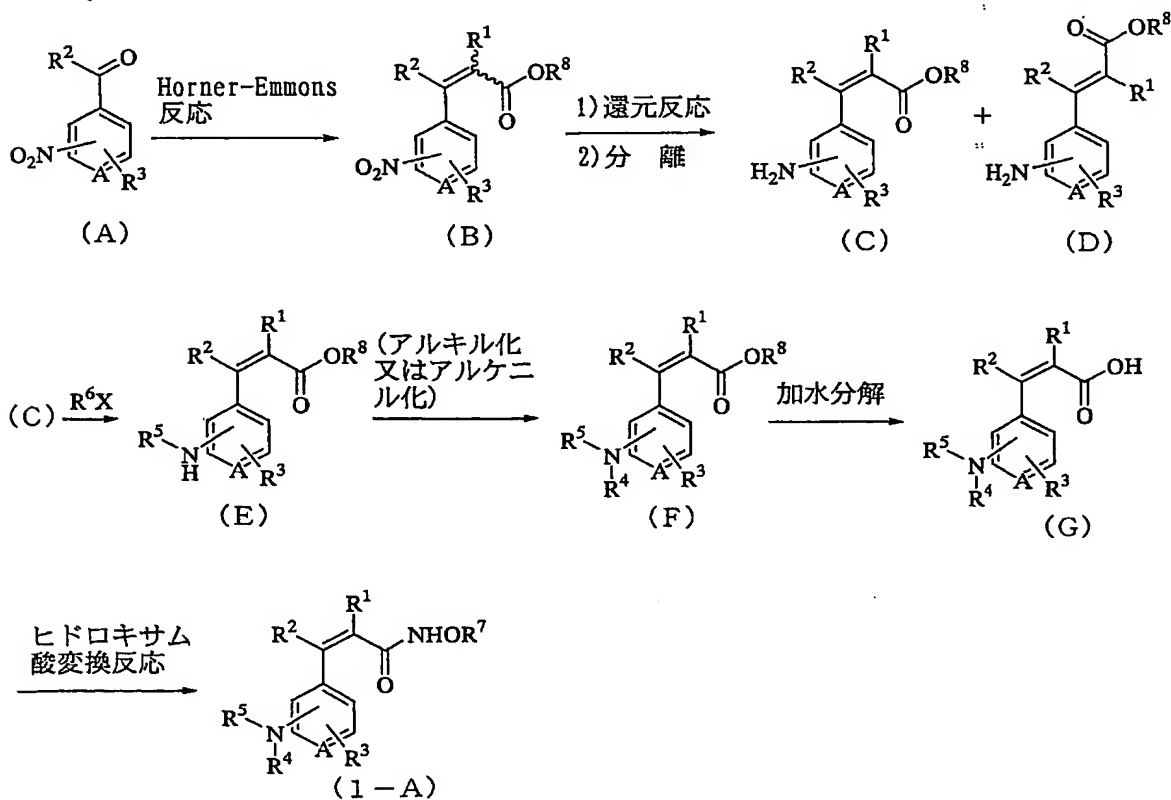
加塩を挙げることができる。

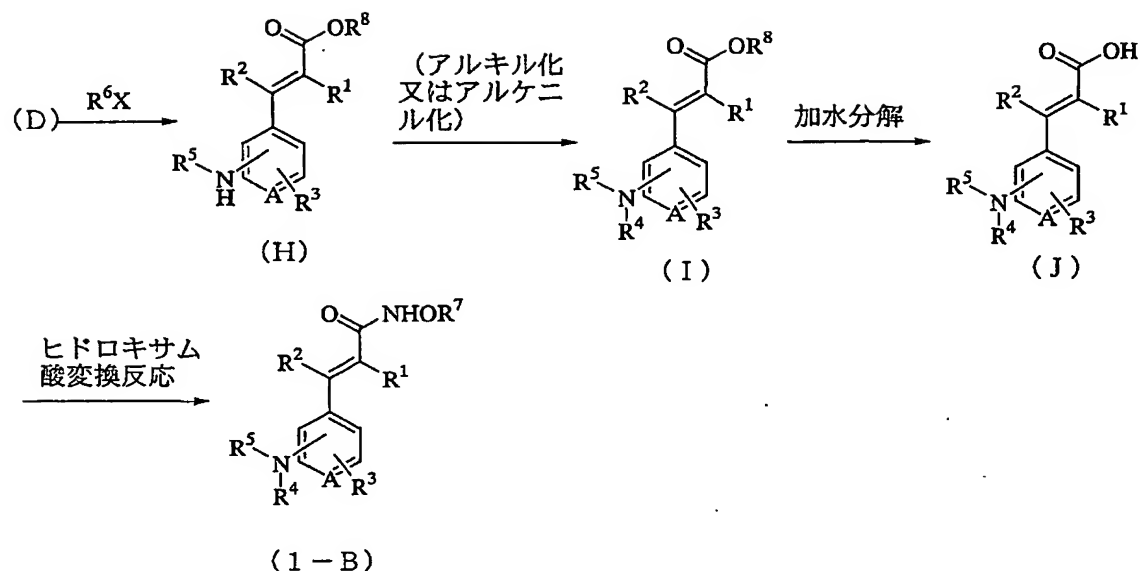
また、本発明化合物（１）又はその塩には、水和物に代表される溶媒和物も含まれる。

更に、本発明化合物（１）は、シス体及びトランス体が存在するが、何れの異性体も包含するものである。また、置換基の種類や組み合わせによって、d体、l体、1体、2体等の光学異性体及び回轉異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明はそれら何れの異性体も包含するものである。

本発明化合物（１－Ａ）～（１－Ｂ）は以下に示す製造例Ⅰによって製造することができる。

<製造例Ⅰ>





〔式中、 R^8 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及びAは前記と同じものを示し、Xは $-COOH$ 、 $-COCl$ 、 $-NCO$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-NCS$ 、 $-COOCOR^6$ を示す。〕

すなわち、化合物(A)を原料とし、これをHorner-Emmons反応によりプロペン酸誘導体(B)とし、還元反応の後、異性体を分離することにより化合物(C)及び化合物(D)とし、それぞれを R^6X と反応させることにより化合物(E)又は(H)とし、ここで R^4 が置換基を有していてもよい低級アルキル基である化合物又は置換基を有していてもよい低級アルケニル基である化合物を得る場合には、これらをアルキル化反応又はアルケニル化反応に付して化合物(F)又は化合物(I)とした後、加水分解反応により化合物(G)又は(J)とし、ヒドロキサム酸変換試薬と反応させることにより本発明の化合物(1-A)又は(1-B)を製造することができる。

尚、 R^8 で示される低級アルキル基としては C_{1-6} アルキル基、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等が挙げられる。

化合物(A)のHorner-Emmons反応は一般公知の方法により行われ、例えば化

合物（A）を、トリメチルホスホノアセテート、トリエチルホスホノアセテート、トリエチル2-フルオロホスホノアセテート、トリエチル2-ホスホノプロピオネート等のHorner-Emmons試薬と、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のようなエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のようなアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のような非プロトン性極性溶媒等の溶媒中、水素化リチウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ブチルリチウム、1，8-ジアザビシクロ〔5，4，0〕ウンデセン（DBU）等の塩基の存在下、0℃～200℃、好ましくは室温～80℃、10分～72時間、好ましくは2～24時間反応させることにより行うことができる。

化合物（B）の還元反応は、例えば化合物（B）を鉄、スズ等の金属又はこれらの塩化物若しくは硫化物の存在下、又はこれらの金属と塩酸、硫酸のような鉱酸の共存下、メタノール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール溶媒中、室温～200℃、好ましくは50℃～120℃、10分～72時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、又はパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素等の存在下、水素源として水素又はギ酸アンモニウムを用い、メタノール、エタノール等のアルコール又は酢酸等の溶媒中、室温～120℃、好ましくは70℃～100℃、30～10時間、好ましくは1時間～5時間接触還元させることにより行うことができる。

化合物（C）と化合物（D）の分離は、常法、例えばカラムクロマトグラフィー或いは結晶化等により行うことができる。

化合物（C）又は化合物（D）と R^6X との反応は、Xが $-COCl$ 、 $-NCO$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-NCS$ の場合、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、

炭酸セシウム等の無機塩基又はピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (DBU) 等の有機塩基の存在下又は非存在下、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又は酢酸エチル等の溶媒中、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより、Xが $-\text{COOCOR}^6$ の場合は、上記溶媒中、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより、Xが $-\text{COOH}$ の場合、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の縮合剤の存在下、上記溶媒中反応させることにより行なうことができる。

化合物 (E) 又は化合物 (H) のアルキル化反応又はアルケニル化反応は、例えば、化合物 (E) 又は化合物 (H) とジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ジプロピル硫酸等のジアルキル硫酸、メチルヨード、エチルヨード、プロピルヨード、イソプロピルヨード、ブチルヨード等のアルキルヨード、メチルブロミド、エチルブロミド、プロピルブロミド、イソプロピルブロミド、ブチルブロミド等のアルキルブロミド、メタンスルホン、p-トルエンスルホン等のスルホン基で活性化されたアルコール等のアルキル化剤又はビニルブロミド、アリルブロミド等のアルケニル化剤を、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の無機塩基或いはピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (DBU) 等の有機塩基の存在下、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類又はアセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等の

非プロトン性極性溶媒中、室温～200℃、好ましくは室温から100℃で、10分～72時間、好ましくは2～24時間反応させることにより行うことができる。

化合物(F)又は化合物(I)の加水分解反応は、常法により行うことができ、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性化合物、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、或いはp-トルエンスルホン酸等の有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノール等のようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のようなケトン類、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、室温～140℃、好ましくは室温～100℃、10分～72時間、好ましくは2～24時間反応させることにより行うことができる。

化合物(G)又は化合物(J)のヒドロキサム酸への変換反応は、例えば化合物(G)又は化合物(J)とヒドロキサム酸変換試薬を、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のような非プロトン性極性溶媒中で、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(EDCI)等の縮合剤の存在下、0℃～室温で2～24時間反応させることにより行うことができ、ヒドロキサム酸変換試薬及び縮合剤使用量は、化合物(G)又は化合物(J)1モルに対して、ヒドロキサム酸変換試薬1.0～3.0モル、縮合剤1.0～3.0モルが好ましい。

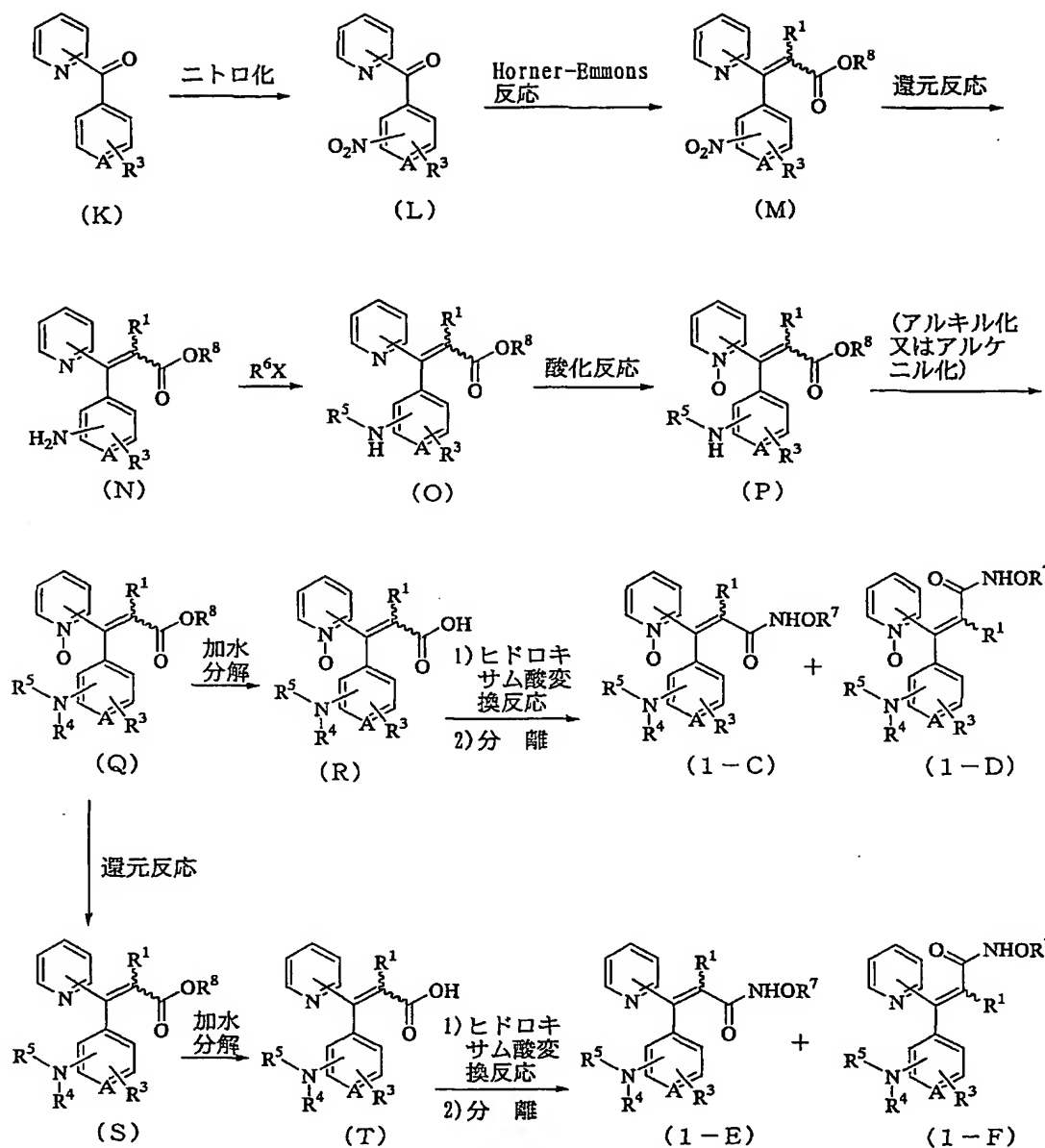
ヒドロキサム酸変換試薬としては、ヒドロキシルアミン、O-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン或いはO-ベンジルヒドロキシルアミン、O-(テトラヒドロ-2H-フラン-2-イル)ヒドロキシルアミン、O-

(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン等の保護基を有するヒドロキシルアミンが用いられ、脱保護反応する場合には、上記接触還元或いは酸処理等の一般公知の反応により行うことができる。

化合物(G)又は化合物(J)とヒドロキサム酸変換試薬との縮合は、上記の他、化合物(G)又は化合物(J)を上記溶媒に溶解し、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の三級アミンの存在下、メチルクロロホルメート、エチルクロロホルメート、プロピルクロロホルメート等のクロロ炭酸エステル又は塩化ピバロイル等の酸クロリドを-30℃～室温好ましくは-20℃～5℃で加えて5分～1時間反応させた後、ヒドロキサム酸変換試薬を10分～24時間好ましくは2～8時間、0℃～室温で反応させることにより行うこともできる。この場合、ヒドロキサム酸変換試薬及びクロロ炭酸エステル又は酸クロリドの使用量は、化合物(G)又は化合物(J)1モルに対して、ヒドロキサム酸変換試薬1.0～3.0モル、クロロ炭酸エステル又は酸クロリド1.0～1.5モルが好ましい。また、脱保護反応が必要な場合には上記方法により行うことができる。

<製造例II>

また、R²が置換基を有していてもよいヘテロアリアル基である化合物であって、ヘテロ原子として窒素原子又は酸化された窒素原子である化合物を得る場合には、例えば以下の製造例IIに準じて製造することができる。R²がピリジル基又はピリジル N-オキシド基である場合を例に挙げて説明する。



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X 及び A は、前記と同じものを示す。]

すなわち、化合物 (K) をニトロ化することにより化合物 (L) とし、Horner-Emmons 反応により化合物 (M) とし、還元反応により化合物 (N) とし、 R^6X と反応させることにより化合物 (O) とし、酸化反応により化合物 (P) とし、所望によりこれをアルキル化又はアルケニル化して化合物 (Q) とした

後、これを加水分解反応により化合物（R）とし、ヒドロキサム酸変換試薬と反応させた後、分離することにより本発明の化合物（1-C）又は化合物（1-D）を製造することができる。

また、化合物（Q）を還元反応に付して化合物（S）とし、加水分解反応により化合物（T）とし、ヒドロキサム酸変換試薬と反応させた後、分離すれば本発明の化合物（1-E）及び化合物（1-F）を製造することができる。

化合物（K）のニトロ化反応は、常法により行うことができ、ニトロ化剤としては硝酸又は硝酸塩と硫酸との混酸、硝酸アセチル等が挙げられる。反応は、例えば混酸に化合物（K）を添加し、 -10°C ～ 80°C 、5分～5時間反応させることにより行うことができる。混酸は化合物1等量に対し、硫酸は1等量～大過剰、硝酸は1等量～大過剰使用することができる。

化合物（O）の酸化反応は常法により行うことができるが、好ましくはm-クロロ安息香酸やマグネシウムモノフタル酸等の有機過酸化物や過酸化水素等の存在下、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類等の溶媒中、 -30°C ～ 100°C 、好ましくは -10°C ～室温において、10分～72時間、好ましくは1～12時間反応させることにより行うことができる。

また、化合物（Q）から化合物（S）におけるN-オキシドの還元は、化合物（M）におけるニトロ基の還元と同様の方法で行うことができる。

還元反応、Horner-Emmons反応、 R^6X との反応、加水分解反応、ヒドロキサム酸変換反応及びアルキル化反応及びアルケニル化反応は、製造例Iで用いられたものと同様に行えばよい。

本発明の化合物の単離は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、洗浄、乾燥、再結晶、各種クロマトグラフィー等により行うことができる。尚、単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離のアミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造

される。

かくして得られた本発明化合物（１）又はその塩は、後記実施例に示すように優れたTACE阻害作用を有することから、TNF- α が細胞外へ過剰に放出されることに起因する各種疾患、例えば敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病、潰瘍性大腸炎、MOF、インスリン非依存型糖尿病等の疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

本発明化合物（１）又はその塩を医薬として使用する場合、注射、経直腸等の非経口投与、固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体と共に組成物として処方することができる。

注射のための組成物の形態としては、製薬上許容し得る無菌水、非水溶液、懸濁液又は乳濁液が挙げられ、非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが挙げられる。また、当該組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤等の補助剤をも含有することができる。これらの組成物は、例えば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌水或いは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

経口投与のための固形製剤としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製に際しては、一般に本発明化合物を少なくとも１種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖、でんぷん等と混和する。この製剤は、また通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を包含させることができる。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、緩衝剤をも包含し得る。錠剤及び丸剤には更に腸溶性被膜を施すこともできる。

経口投与のための液体製剤としては、当業者間で普通に使用される不活性希釈

剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、エリキシール剤等が挙げられる。斯かる不活性希釈剤に加えて、組成物には湿潤剤、乳化、懸濁剤、甘味剤、調味剤、香味剤等の補助剤をも配合することができる。経直腸投与のための製剤の場合、本発明化合物に加えてカカオ脂、坐剤ワックス等の賦形剤を含有するのが好ましい。

本発明化合物（１）又はその塩の投与量は、投与される化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって異なるが、一般に一日当り約 0.1 ～ 100 mg/kg、特に約 0.1 ～ 50 mg/kg が好ましい。また、所望によりこの一日量を 2 ～ 4 回に分割して投与することもできる。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

参考例 1（１）

E, Z-3-(3-ニトロフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル (化合物 1) の合成

水素化ナトリウム 6.30 g (60% in oil) のテトラヒドロフラン 100 mL 懸濁液に、氷冷下トリエチルホスホノアセテート 29.7 g のテトラヒドロフラン溶液 100 mL を滴下した。室温に戻して 1 時間攪拌した後、3-ニトロベンゾフェノン 15.0 g を加え 2 時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下留去した後、残渣に水 300 mL と酢酸エチル 500 mL を加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチル 100 mL × 3 で抽出した。全有機層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200cc, ヘキサン:酢酸エチル = 4:1 から 2:1) に付し、標記化合物の混合物 14.5 g を淡黄色油状物として得た。

参考例 1（２）～（６）

参考例 1（１）と同様にして、以下の化合物 2 ～ 化合物 6 を合成した。

参考例 1 (2)

E, Z-3-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル (化合物2)

参考例 1 (3)

E, Z-3-(3-ニトロフェニル)-3-(3-ピリジル)プロペン酸エチルエステル (化合物3)

参考例 1 (4)

3, 3-ビス (3-ニトロフェニル) プロペン酸エチルエステル (化合物4)

融点 99-100 °C。

参考例 1 (5)

3, 3-ビス (3-ニトロフェニル) -2-フルオロプロペン酸エチルエステル (化合物5)

参考例 1 (6)

3, 3-ビス (3-ニトロフェニル) -2-メチルプロペン酸エチルエステル (化合物6)

参考例 2 (1)

E-3-(3-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル (化合物7) 及び Z-3-(3-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル (化合物8) の合成

鉄粉 8.20 g を水 120 mL に懸濁し、室温で 36 % 塩酸 1.4 mL を滴下した。1 時間攪拌した後、E, Z-3-(3-ニトロフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル 14.5 g のエタノール 40 mL 溶液を加え 80 °C で加熱攪拌した。3 時間後、室温に戻し不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチル 100 mL × 3 で抽出した。全有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (500cc, ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1 から 2:1) に付し先に溶出される E-3-(3-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステルと後溶出の Z-3-(3-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステルを分離し、(化合物7) 1.10 g、(化合物8) 3.50 g を得

た。これとは別に分離できなかった異性体混合物3.70 gを得た。

化合物 7 :

性状 : 黄色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1. 10 (3H, t, J=8Hz), 3. 64 (2H, brs), 4. 03 (2H, q, J=8Hz), 6. 33 (1H, s), 6. 55-6. 56 (1H, m), 6. 67 (1H, dd, J=8Hz, 3Hz), 6. 71-6. 73 (1H, m), 7. 10 (1H, t, J=8Hz), 7. 35-7. 37 (5H, m)

化合物 8 :

性状 : 淡黄色結晶

融点 : 81-82 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1. 14 (3H, t, J=8Hz), 3. 64 (2H, brs), 4. 07 (2H, q, J=8Hz), 6. 32 (1H, s), 6. 52 (1H, brs), 6. 62 (1H, d, J=8Hz), 6. 69-6. 71 (1H, m), 7. 17 (1H, t, J=8Hz), 7. 31-7. 36 (5H, m)

参考例 2 (2) ~ (4)

参考例 2 (1) と同様にして、以下の化合物 9 ~ 化合物 11 を合成した。

参考例 2 (2)

E, Z-3-(4-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル (化合物9)

参考例 2 (3)

E, Z-3-(3-アミノフェニル)-3-(3-ピリジル)プロペン酸エチルエステル (化合物10)

参考例 2 (4)

3, 3-ビス (3-アミノフェニル) プロペン酸エチルエステル (化合物11)

実施例 1 (1)

Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペン酸エチルエステル (化合物12) の合成

Z-3-(3-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル267 mgをピリ

ジン3 mL 中に溶解し4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド248 mg を加え攪拌した。1時間30分後、反応液を5%塩酸5 mL と酢酸エチル15 mLに注いだ。有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をジイソプロピルエーテルで分散し、濾取乾燥することにより標記化合物397 mgを淡赤色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 14 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 3. 82 (3H, s), 4. 03 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 6. 30 (1H, s), 6. 82-7. 38 (11H, m), 7. 62 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

実施例 1 (2)

実施例 1 (1) と同様にして、以下の化合物 1 3 を合成した。

実施例 1 (2)

3, 3-ビス [3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペン酸エチルエステル (化合物13)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 07 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3. 80 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 4. 00 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6. 21 (1H, s), 6. 81-7. 25 (12H, m), 7. 61 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 67 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

実施例 2 (1)

Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物14) の合成

Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペン酸エチルエステル390 mg をメタノール10 mL中に溶解し、5%水酸化ナトリウム6 mLを加えて65 °Cで加熱攪拌した。2時間30分後、メタノールを減圧下留去し、残渣を5%塩酸でpH 1とし、酢酸エチル15 mL×3で抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。析出した固体をジイソプロピルエーテルで分散し、濾取乾燥することにより標記化合物300 mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3. 81 (3H, s), 6. 32 (1H, s), 6. 82-7. 39 (11H, m), 7. 62 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

実施例 2 (2)

実施例 2 (1) と同様にして、以下の化合物 15 を合成した。

実施例 2 (2)

3, 3-ビス [3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペン酸 (化合物15)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

3. 78 (3H, s), 3. 80 (3H, s), 6. 16 (1H, s), 6. 74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6. 78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
6. 84 (1H, s), 6. 94 (1H, s), 6. 78-7. 05 (6H, m), 7. 17 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 22 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 58 (4H, t, $J=8\text{Hz}$), 10. 08 (1H, s), 10. 21 (1H, s), 12. 22 (1H, brs)

実施例 3 (1)

Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペ
ノヒドロキサム酸 (化合物16) の合成

Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペ
ン酸139 mgをN, N-ジメチルホルムアミド3 mLに溶解し、1-ヒドロキシベンズト
リアゾール70 mg、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ
ド 100 mg、N-メチルモルホリン53 mg及びo-(tert-ブチルジメチルシリル) ヒ
ドロキシルアミン 100 mgを順次加えた。17時間攪拌した後、反応液を水5 mL、
酢酸エチル15 mLに注ぎ30分攪拌した。酢酸エチルで15 mL \times 3抽出した。有機
層を水で10 mL \times 3洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留
去した。析出した固体をジイソプロピルエーテルを用いて分散し、濾取すること
で淡褐色の粉末76 mgを得た。

性状：淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

3. 81 (3H, s), 6. 26 (1H, s), 6. 81-6. 85 (2H, m), 7. 02-7. 05 (5H, m), 7. 18-7. 21 (1H, m),

7.30-7.36 (3H, m), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 8.82 (1H, brs), 10.00 (1H, brs), 10.58 (1H, brs)

実施例 3 (2) ~ (35)

実施例 3 (1) と同様にして以下の化合物 17 ~ 化合物 50 を合成した。

実施例 3 (2)

Z-3-[3-(4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物17)

性状：淡橙色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

6.28 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8Hz), 7.02-7.07 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=8Hz), 7.32-7.37 (3H, m), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 8.84 (1H, brs), 10.24 (1H, brs), 10.61 (1H, brs)

実施例 3 (3)

Z-3-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物18)

性状：淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

6.26 (1H, s), 6.27-7.73 (13H, m), 8.82 (1H, brs), 10.00 (1H, brs), 10.60 (1H, brs)

実施例 3 (4)

Z-3-[3-(3-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物19)

性状：淡橙色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

6.26 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8Hz), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 7.67 (1H, d, J=8Hz), 7.21-7.36 (4H, m), 7.84 (1H, t, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=9Hz), 8.81 (1H, brs), 10.48 (1H, brs), 10.60 (1H, brs)

実施例 3 (5)

Z-3-[3-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物20)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

6. 27 (1H, s), 6. 84-7. 31 (9H, m), 7. 52 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 79 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8. 82 (1H, brs), 10. 29 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 3 (6)

Z-3-[3-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物21)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0. 93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1. 41-1. 46 (2H, m), 1. 68-1. 99 (2H, m), 4. 01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6. 27 (1H, s), 6. 80 (1H, s), 6. 84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 00-7. 06 (5H, m), 7. 20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 30-7. 35 (3H, m), 7. 58 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8. 82 (1H, brs), 10. 00 (1H, brs), 10. 58 (1H, brs)

実施例 3 (7)

Z-3-[3-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物22)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

2. 50 (3H, s), 6. 26 (1H, s), 6. 82-7. 68 (13H, m), 8. 82 (1H, brs), 10. 00 (2H, brs), 10. 30 (1H, brs)

実施例 3 (8)

Z-3-[3-(フェニルメチルスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物23)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

4. 46 (2H, s), 6. 33 (1H, s), 6. 84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 10-7. 40 (13H, m), 8. 83 (1H, brs),
9. 84 (1H, brs), 10. 62 (1H, brs)

実施例 3 (9)

Z-3-[3-(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物24)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 67 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 6. 27 (1H, s), 6. 82 (1H, s), 6. 86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 02-7. 37
(10H, m), 8. 81 (1H, brs), 9. 95 (1H, brs), 10. 58 (1H, brs)

実施例 3 (10)

Z-3-[3-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物25)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

1. 07 (12H, d, $J=7\text{Hz}$), 1. 18 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2. 89 (1H, septet, $J=7\text{Hz}$), 4. 11 (2H, septet, $J=7\text{Hz}$), 6. 23 (1H, s), 6. 73 (1H, s), 6. 80-7. 32 (10H, m), 8. 80 (1H, brs),
10. 11 (1H, brs), 10. 57 (1H, brs)

実施例 3 (11)

Z-3-[3-(1-ピペリジンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物26)

性状：無色結晶性粉末

融点：158-159 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

1. 36 (6H, s), 3. 01 (4H, s), 6. 28 (1H, s), 6. 88 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6. 93 (1H, s), 7. 13-7. 28

(4H, m), 7.36 (3H, s), 8.80 (1H, s), 9.79 (1H, brs), 10.57 (1H, brs)

実施例 3 (1 2)

Z-3-[3-(1-ナフタレンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物27)

性状：無色結晶性粉末

融点：160-163 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6.20 (1H, s), 6.75 (2H, t, J=8Hz), 6.88-6.95 (3H, m), 7.09 (1H, t, J=8Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.56 (1H, t, J=8Hz), 7.63-7.70 (2H, m), 8.07 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.79 (1H, brs), 10.56 (2H, brs)

実施例 3 (1 3)

Z-3-[3-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物28)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6.25 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8Hz), 6.89 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8Hz), 7.05-7.28 (4H, m), 7.65-7.74 (3H, m), 8.02-8.12 (3H, m), 8.34 (2H, d, J=7Hz), 8.83 (1H, brs), 10.27 (1H, brs), 10.59 (1H, brs)

実施例 3 (1 4)

Z-3-[3-(8-キノリンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物29)

性状：淡黄色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6.19 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8Hz), 6.75-7.34 (7H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.24-8.29 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J=2Hz, 4Hz), 8.79 (1H, brs), 8.84 (1H, s), 9.06 (1H, dd, J=2Hz, 4Hz), 10.01 (1H, brs), 10.54 (1H, brs)

実施例 3 (15)

Z-3-[3-[5-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレンスルホニルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物30)

性状：淡黄色結晶性粉末

融点：123-125 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 81 (6H, s), 6. 21 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J=8Hz), 6. 77 (1H, s), 6. 92-6. 96 (3H, m), 7. 09-7. 12 (1H, m), 7. 22-7. 35 (4H, m), 7. 51-7. 58 (2H, m), 8. 05 (1H, d, J=7Hz), 8. 31-8. 34 (1H, m), 8. 43 (1H, d, J=9Hz), 8. 79 (1H, brs), 10. 53 (2H, brs)

実施例 3 (16)

Z-3-[3-(1-プロパンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物31)

性状：淡黄色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 93 (3H, t, J=7Hz), 1. 63-1. 67 (2H, m), 3. 06 (2H, t, J=7Hz), 6. 31 (1H, s), 6. 86 (1H, d, J=8Hz), 7. 02-7. 37 (8H, m), 8. 81 (1H, brs), 9. 75 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 3 (17)

E-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物32)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 82 (3H, s), 6. 15 (1H, s), 6. 88 (1H, s), 6. 94 (1H, d, J=8Hz), 7. 03-7. 05 (5H, m), 7. 22 (1H, t, J=8Hz), 7. 34-7. 35 (3H, m), 7. 57 (2H, d, J=8Hz), 8. 82 (1H, brs), 10. 14 (1H, brs), 10. 59 (1H, brs)

実施例 3 (18)

E-3-[3-(4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニル-2-プロ

ペノヒドロキサム酸 (化合物33)

性状：無色粉末

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

6. 17 (1H, s), 6. 81 (1H, s), 6. 88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 02-7. 07 (4H, m), 7. 26 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 34-7. 35 (2H, m), 7. 54 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8. 83 (1H, brs), 10. 35 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 3 (19)

E-3-[3-(3-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノ
ヒドロキサム酸 (化合物34)

性状：無色粉末

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

6. 18 (1H, s), 6. 78 (1H, s), 6. 99-7. 18 (4H, m), 7. 26-7. 30 (4H, m), 7. 84 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8. 00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8. 38 (1H, s), 8. 47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8. 82 (1H, brs), 10. 58 (2H, brs)

実施例 3 (20)

Z-3-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペノ
ヒドロキサム酸 (化合物35)

性状：淡褐色結晶性粉末

融点：146-148 $^{\circ}\text{C}$ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

6. 20 (1H, s), 7. 02-7. 34 (9H, m), 8. 01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8. 39 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8. 80 (1H, brs), 10. 54 (1H, brs), 10. 68 (1H, brs)

実施例 3 (21)

Z-3-[2-クロロ-5-(2-ナフタレンスルホニルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロ
ペノヒドロキサム酸 (化合物36)

性状：無色結晶性粉末

融点：173-175 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6. 41 (1H, s), 6. 80 (1H, d, J=9Hz), 6. 93 (1H, d, J=3Hz), 7. 06-7. 10 (3H, m), 7. 24-7. 28 (3H, m), 7. 64-7. 73 (3H, m), 8. 03 (1H, d, J=8Hz), 8. 08 (1H, d, J=8Hz), 8. 13 (1H, d, J=8Hz), 8. 37 (1H, s), 8. 91 (1H, brs), 10. 40 (1H, brs), 10. 70 (1H, brs)

実施例 3 (2 2)

Z-3-[2-クロロ-5-(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物37)

性状：無色結晶性粉末

融点：127-130 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 68 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 6. 44 (1H, s), 6. 86 (1H, d, J=3Hz), 6. 98-7. 08 (4H, m), 7. 18-7. 37 (6H, m), 8. 89 (1H, brs), 10. 11 (1H, brs), 10. 69 (1H, brs)

実施例 3 (2 3)

3, 3-ビス [3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物38)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 78 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 6. 12 (1H, s), 6. 68 (1H, d, J=8Hz), 6. 75 (1H, d, J=7Hz), 6. 83 (1H, s), 6. 96-7. 05 (6H, m), 7. 14-7. 20 (2H, m), 7. 59-7. 62 (5H, m), 8. 83 (1H, brs), 10. 06 (1H, brs), 10. 21 (1H, brs), 10. 63 (1H, brs)

実施例 3 (2 4)

3, 3-ビス [3-(4-メトキシベンゾイルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物39)

性状：無色結晶性粉末

融点：198-200 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 83 (6H, s), 6. 25 (1H, s), 6. 93 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6. 97 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 04 (4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 30-7. 36 (2H, m), 7. 56 (1H, s), 7. 68 (1H, s), 7. 82-7. 85 (2H, m), 7. 93-7. 95 (4H, m), 8. 83 (1H, brs), 10. 08 (1H, brs), 10. 13 (1H, brs), 10. 63 (1H, brs)

実施例 3 (25)

3, 3-ビス [3- (4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物40)

性状 : 無色結晶性粉末

融点 : 137-141 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

6. 16 (1H, s), 6. 75 (2H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 6. 86 (1H, s), 6. 88 (1H, s), 7. 02 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 20 (2H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7. 57-7. 60 (4H, m), 7. 70 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8. 86 (1H, brs), 10. 37 (2H, brs), 10. 65 (1H, brs)

実施例 3 (26)

3, 3-ビス [3- (2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物41)

性状 : 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

6. 16 (1H, s), 6. 76-6. 80 (2H, m), 6. 89 (1H, s), 6. 93 (1H, s), 7. 07 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 20-7. 24 (2H, m), 7. 71-7. 85 (6H, m), 7. 92-7. 97 (2H, m), 8. 84 (1H, brs), 10. 65 (1H, brs), 10. 68 (2H, brs)

実施例 3 (27)

3, 3-ビス [3- (3-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物42)

性状 : 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

6. 15 (1H, s), 6. 74-7. 21 (8H, m), 7. 77-7. 86 (2H, m), 7. 99-8. 05 (2H, m), 8. 44-8. 46 (4H, m), 8. 81 (1H, brs), 10. 51 (2H, brs), 10. 62 (1H, brs)

実施例 3 (2 8)

3, 3-ビス [3- [3- (フェニルメチルスルホニル) アミノ] フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物43)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

4. 40 (2H, s), 4. 45 (2H, s), 6. 28 (1H, s), 6. 86 (2H, d, J=8Hz), 7. 02-7. 34 (10H, m), 7. 99-8. 05 (2H, m), 8. 44-8. 46 (4H, m), 8. 85 (1H, brs), 9. 85 (2H, brs), 10. 69 (1H, brs)

実施例 3 (2 9)

3, 3-ビス [3- (3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物44)

性状：無色結晶性粉末

融点：132-135 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 68 (3H, s), 3. 73 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 80 (3H, s), 6. 12 (1H, s), 6. 62-7. 33 (14H, m), 8. 81 (1H, brs), 10. 00 (1H, brs), 10. 14 (1H, brs), 10. 63 (1H, brs)

実施例 3 (3 0)

3, 3-ビス [3- (2-ナフタレンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物45)

性状：淡橙色粉末

融点：128-131 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6. 09 (1H, s), 6. 44 (1H, d, J=8Hz), 6. 62 (1H, d, J=8Hz), 6. 61-6. 87 (2H, m), 7. 01-7. 07 (4H, m), 7. 58-7. 70 (6H, m), 7. 94-8. 10 (6H, m), 8. 34 (1H, s), 8. 38 (1H, s), 8. 82 (1H,

brs), 10.32 (2H, brs), 10.62 (1H, brs)

実施例 3 (31)

3,3-ビス [3-(8-キノリンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物46)

性状：無色結晶性粉末

融点：152-156 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

5.91 (1H, s), 6.19 (1H, d, J=8Hz), 6.47 (1H, d, J=8Hz), 6.69 (1H, s), 6.82-6.89 (2H, m), 6.95-6.98 (3H, m), 7.57-7.69 (4H, m), 8.20-8.25 (4H, m), 8.44 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 9.02 (2H, t, J=4Hz), 8.50 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8.76 (1H, brs), 10.05 (2H, brs), 10.52 (1H, brs)

実施例 3 (32)

2-フルオロ-3,3-ビス [3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物47)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.78 (6H, s), 6.40 (1H, d, J=8Hz), 6.79 (1H, d, J=7Hz), 6.89-7.25 (8H, m), 7.52-7.63 (6H, m), 10.11 (1H, brs), 10.32 (2H, s), 11.25 (1H, s)

実施例 3 (33)

2-フルオロ-3,3-ビス [3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (化合物48)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6.91-7.30 (8H, m), 7.67-7.95 (8H, m), 9.20 (1H, s), 10.79 (1H, brs), 11.25 (1H, s)

実施例 3 (34)

2-フルオロ-3,3-ビス [3-(8-キノリンスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒ

ドロキサム酸 (化合物49)

性状：無色結晶性粉末

融点：150-153 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6.54 (1H, d, J=8Hz), 6.88-7.01 (6H, m), 7.57-7.72 (5H, m), 8.18-8.28 (4H, m), 8.47-8.53 (2H, m), 9.05 (1H, dd, J=2Hz, 4Hz), 9.09 (1H, dd, J=2Hz, 4Hz), 9.16 (1H, brs), 10.10 (1H, brs), 10.20 (1H, brs), 11.17 (1H, s)

実施例3 (35)

2-メチル-3,3-ビス[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]プロペノヒドロキサム酸 (化合物50)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

2.50 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=8Hz), 6.80-7.00 (9H, m), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.20 (1H, t, J=8Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 8.70 (1H, brs), 10.02 (1H, brs), 10.14 (1H, brs), 10.45 (1H, brs)

実施例4 (1)

Z-3-[3-(4-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物51) の合成

Z-3-(3-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル267 mgをピリジン3 mL中に溶解し4-メトキシベンゾイルクロリド341 mgを加えた。17時間攪拌した後、反応液を5%塩酸5 mLと酢酸エチル15 mLに注いだ。有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール6 mL中に溶解し、5%水酸化ナトリウム4 mLを加えて70 °Cで加熱攪拌した。2時間後、メタノールを減圧下留去し、残渣を5%塩酸でpH 1とし酢酸エチル15 mL × 3で抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。析出した固体をジイソプロピルエーテルを用い

て分散し、濾取することで標記化合物230 mgを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 83 (3H, s), 6. 38 (1H, s), 6. 91 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7. 02-7. 06 (3H, m), 7. 31-7. 40 (4H, m), 7. 59 (1H, s), 7. 85-7. 96 (4H, m), 10. 11 (1H, brs), 12. 32 (1H, brs)

実施例 4 (2)

実施例 4 (1) と同様にして、以下の化合物 5 2 を合成した。

Z-3-[4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物52)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 80 (3H, s), 6. 25 (1H, s), 6. 99-7. 18 (8H, m), 7. 33-7. 37 (3H, m), 7. 70-7. 73 (2H, m), 10. 26 (1H, brs), 12. 08 (1H, brs)

実施例 5 (1) ~ 5 (2)

実施例 3 (1) と同様にして、以下の化合物 5 3 ~ 化合物 5 4 を合成した。

実施例 5 (1)

Z-3-[3-(4-メトキシベンゾイルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物53)

性状：無色結晶性粉末

融点：134-137 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 84 (3H, s), 6. 29 (1H, s), 6. 82-6. 90 (11H, m), 7. 95 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8. 82 (1H, brs), 10. 07 (1H, brs), 10. 59 (1H, brs)

実施例 5 (2)

Z-3-[4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物54)

性状：無色結晶性粉末

融点：188-191 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 81 (3H, s), 6. 17 (1H, s), 6. 98-7. 13 (8H, m), 7. 34-7. 73 (3H, m), 7. 73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8. 79 (1H, brs), 10. 25 (1H, brs), 10. 54 (1H, brs)

実施例 6 (1)

Z-3-[3-[3-(4-メトキシフェニル)ウレイド]フェニル]-3-フェニルプロペン酸
(化合物55) の合成

Z-3-(3-アミノフェニル)-3-フェニルプロペン酸エチルエステル133 mgをクロロホルム3 mL中に溶解し4-メトキシフェニルイソシアナート75 mgを加えた。2時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル15 mLと水5 mL中に注いだ。有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の固体をメタノール6 mL中に溶解し5%水酸化ナトリウム4 mLを加えて70 °Cで加熱攪拌した。2時間後、メタノールを減圧下留去し、残渣を5%塩酸でpH 1とし酢酸エチル15 mL×3で抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。析出した固体をジイソプロピルエーテルを用いて分散し、濾取することで標記化合物193 mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 71 (3H, s), 6. 35 (1H, s), 6. 75 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6. 85 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7. 26-7. 42 (10H, m), 8. 41 (1H, brs), 8. 65 (1H, brs), 12. 16 (1H, brs)

実施例 6 (2)

実施例 6 (1) と同様にして、以下の化合物 5 6 を合成した。

Z-3-[3-[3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド]フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物56)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 75 (3H, s), 6. 35 (1H, s), 6. 89-6. 91 (3H, m), 7. 25-7. 39 (9H, m), 7. 60 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 9. 56 (1H, brs), 9. 70 (1H, brs), 12. 20 (1H, brs)

実施例 7 (1) ~ (2)

実施例 3 (1) と同様にして、以下の化合物 57～化合物 58 を合成した。

実施例 7 (1)

Z-3-[3-[3-(4-メトキシフェニル) ウレイド] フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物 57)

性状：無色結晶性粉末

融点：190-192 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.72 (3H, s), 6.28 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 7.21-7.44 (10H, m), 8.39 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.83 (1H, brs), 10.58 (1H, brs)

実施例 7 (2)

Z-3-[3-[3-(4-メトキシフェニル) チオウレイド] フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物 58)

性状：無色結晶性粉末

融点：176-179 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.74 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.87-6.89 (3H, m), 7.22-7.54 (10H, m), 8.85 (1H, brs), 9.52 (1H, brs), 9.72 (1H, brs), 10.55 (1H, brs)

実施例 8 (1)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ] フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物 59) の合成

Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) フェニル]-3-フェニルプロペン酸エチルエステル 210 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、水素化ナトリウム 27 mg (60% in oil) を加えた。水素ガスの発生が収まった後、よう化メチル 100 μL を加えた。21 時間 30 分後、水 10 mL と酢酸エチル 15 mL を加えた。有機層を分取し、水層をさらに酢酸エチル 15 mL × 3 で抽出した。全有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し

た。得られた残渣をメタノール2 mLとテトラヒドロフラン2 mLの混液中に溶解し5%水酸化ナトリウム3 mLを加えて65 °Cで加熱攪拌した。3時間後、有機溶媒を減圧下留去し、残渣を5%塩酸でpH 1とし酢酸エチル15 mL ×3 で抽出した。全有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。固体として標記化合物0.14 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.07 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.37 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.06 (2H, d, J=8Hz), 7.18-7.23 (4H, m), 7.36-7.43 (5H, m), 12.23 (1H, brs)

実施例 8 (2) ~ (3)

実施例 8 (1) と同様にして、以下の化合物 60 ~ 化合物 61 を合成した。

実施例 8 (2)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物60)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.97 (6H, d, J=7Hz), 3.79 (3H, s), 4.47 (1H, septet, J=7Hz), 6.37 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=9Hz), 7.12-7.21 (4H, m), 7.40-7.44 (4H, m), 7.61 (2H, d, J=9Hz), 12.26 (1H, brs)

実施例 8 (3)

Z-3-[3-[N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペン酸 (化合物61)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.28 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.40 (7H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.69 (1H, t, J=8Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.96 (1H, t, J=8Hz), 12.25 (1H, brs)

実施例 9 (1) ~ 9 (17)

実施例 3 (1) と同様にして、以下の化合物 62 ~ 化合物 76 を合成した。

実施例 9 (1)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物62)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 07 (3H, s), 3. 80 (3H, s), 6. 30 (1H, s), 6. 74 (1H, s), 7. 01-7. 44 (12H, m), 8. 85 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 9 (2)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物63)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 95 (6H, d, J=6Hz), 3. 79 (3H, s), 4. 43 (1H, m), 6. 29 (1H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 97 (2H, d, J=8Hz), 7. 09-7. 39 (8H, m), 7. 60 (2H, d, J=8Hz), 8. 83 (1H, brs), 10. 62 (1H, brs)

実施例 9 (3)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-エチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物64)

性状：茶褐色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 00 (3H, t, J=8Hz), 3. 50 (2H, q, J=8Hz), 3. 78 (3H, s), 6. 30 (1H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 99 (2H, d, J=7Hz), 7. 08-7. 39 (8H, m), 7. 60 (2H, d, J=8Hz), 8. 85 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 9 (4)

Z-3-[3-[N-(2-ナフタレンスルホニル)-N-ベンジルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物65)

性状：淡褐色粉末

融点：88-90 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

4. 80 (2H, s), 6. 23 (1H, s), 6. 77 (1H, s), 7. 07-8. 27 (20H, m), 8. 88 (1H, brs), 10. 59 (1H, brs)

実施例 9 (5)

Z-3-[3-[N-(2-ナフタレンスルホニル)-N-(2-フェニルエチル) アミノ] フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物66)

性状：無色結晶性粉末

融点：127-129 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 72 (2H, m), 3. 84 (2H, t, J=7Hz), 6. 25 (1H, s), 6. 71 (1H, s), 6. 94-7. 32 (13H, m), 7. 65-7. 74 (3H, m), 8. 02-8. 17 (3H, m), 8. 27 (1H, s), 8. 84 (1H, brs), 10. 59 (1H, brs)

実施例 9 (6)

Z-3-[3-[N-(2-ナフタレンスルホニル)-N-(3-ピリジルメチル) アミノ] フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物67)

性状：無色結晶性粉末

融点：168-170 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

4. 84 (2H, s), 6. 23 (1H, s), 6. 78 (1H, s), 6. 84-7. 31 (9H, m), 7. 67-7. 74 (4H, m), 8. 02-8. 17 (3H, m), 8. 42-8. 43 (3H, m), 8. 95 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 9 (7)

Z-3-[3-[N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ] フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物68)

性状：無色結晶性粉末

融点：153-155 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 16 (3H, s), 6. 29 (1H, s), 6. 77 (1H, s), 7. 08-7. 37 (8H, m), 7. 90 (2H, d, J=9Hz), 8. 33 (2H, d, J=9Hz), 8. 85 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 9 (8)

Z-3-[3-[N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物69)

性状：淡茶色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 28 (3H, s), 6. 33 (1H, s), 6. 89 (1H, s), 7. 10-7. 40 (8H, m), 7. 87-7. 95 (2H, m), 8. 26 (1H, s), 8. 55 (1H, m), 8. 86 (1H, brs), 10. 62 (1H, brs)

実施例 9 (9)

Z-3-[3-[N-(3-ニトロベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物70)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 22 (3H, s), 6. 31 (1H, s), 6. 95 (1H, s), 7. 09 (1H, d, J=8Hz), 7. 16-7. 17 (2H, m), 7. 26 (1H, d, J=8Hz), 7. 36-7. 39 (4H, m), 7. 64 (1H, d, J=9Hz), 7. 71-7. 75 (1H, m), 7. 86 (1H, t, J=8Hz), 7. 95 (1H, d, J=8Hz), 8. 87 (1H, brs), 10. 63 (1H, brs)

実施例 9 (10)

Z-3-[3-[N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物71)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 02 (3H, s), 6. 03 (2H, brs), 6. 28 (1H, s), 6. 52 (2H, d, J=9Hz), 6. 82 (1H, s), 7. 00 (1H, d, J=7Hz), 7. 10-7. 15 (5H, m), 7. 29 (1H, t, J=8Hz), 7. 38-7. 39 (3H, m), 8. 81 (1H, brs), 10. 55 (1H, brs)

実施例 9 (11)

Z-3-[3-[N-(2-ナフタレンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸(化合物72)

性状：淡赤色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 19 (3H, s), 6. 27 (1H, s), 6. 84 (1H, s), 7. 04-7. 35 (9H, m), 7. 48 (1H, d, J=8Hz), 7. 66-7. 74 (2H, m), 8. 14 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8. 17 (1H, d, J=9Hz), 8. 29 (1H, m), 8. 86 (1H, s), 10. 60 (1H, brs)

実施例 9 (1 2)

Z-3-[3-[N-(8-キノリンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸(化合物73)

性状：淡黄色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 63 (3H, s), 6. 19 (1H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 81-7. 36 (8H, m), 7. 64-7. 68 (2H, m), 8. 19 (1H, d, J=8Hz), 8. 27 (1H, d, J=9Hz), 8. 49 (1H, d, J=9Hz), 8. 81 (1H, s), 9. 05 (1H, s), 10. 54 (1H, brs)

実施例 9 (1 3)

Z-3-[3-[N-(5-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸(化合物74)

性状：淡黄色結晶性粉末

融点：96-99 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 79 (6H, s), 3. 20 (3H, s), 6. 24 (1H, s), 6. 83 (1H, s), 6. 98-7. 02 (3H, m), 7. 17-7. 41 (7H, m), 7. 60 (1H, t, J=9Hz), 7. 87 (1H, d, J=9Hz), 8. 05 (1H, d, J=7Hz), 8. 47 (1H, d, J=9Hz), 8. 81 (1H, brs), 10. 57 (1H, brs)

実施例 9 (1 4)

Z-3-[3-[N-(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]

ル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物75)

性状：無色結晶性粉末

融点：98-101 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 09 (3H, s), 3. 62 (3H, s), 3. 80 (3H, s), 6. 30 (1H, s), 6. 56 (2H, m), 7. 05-7. 38 (10H, m), 8. 84 (1H, brs), 10. 61 (1H, brs)

実施例 9 (15)

Z-3-[3-[N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物76)

性状：無色結晶性粉末

融点：151-153 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 30 (3H, s), 3. 66 (3H, s), 3. 72 (3H, s), 6. 26 (1H, s), 6. 93-7. 23 (12H, m), 8. 83 (1H, brs), 10. 60 (1H, brs)

実施例 9 (16)

3,3-ビス[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]プロペノヒドロキサム酸 (化合物77)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 06 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 6. 26 (1H, s), 6. 81 (1H, brs), 6. 96-7. 48 (15H, m), 8. 89 (1H, brs), 10. 63 (1H, brs)

実施例 9 (17)

3,3-ビス[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-エチルアミノ]フェニル]プロペノヒドロキサム酸 (化合物78)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.90-0.96 (6H, m), 3.46-3.49 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.26 (1H, s), 6.63 (1H, m), 6.82 (1H, m), 7.00-7.48 (14H, m), 8.88 (1H, brs), 10.62 (1H, brs)

参考例 3

2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-ニトロベンゾフェノン (化合物 79)

2-アミノ-5-ニトロベンゾフェノン 510 mgのピリジン溶液4 mL中に4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド 520 mgを加え攪拌した。15時間後、反応液を5%塩酸10 mLと酢酸エチル20 mLに注いだ。有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 cc、クロロホルム) に付し、標記化合物150mgを黄色油状物として得た。

実施例 10

E-3-[2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-ニトロフェニル]-3-フェニルプロパン酸エチルエステル (化合物80) の合成

水素化ナトリウム90 mg (60% in oil) のテトラヒドロフラン2 mL懸濁液に、氷冷下トリエチルホスホノアセテート430 mgのテトラヒドロフラン溶液2 mLを滴下した。2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-ニトロベンゾフェノン 140 mgを加え60-70 °Cで加熱攪拌した。23時間後、テトラヒドロフランを減圧下留去し、残渣に水と酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200cc, ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) に付し、標記化合物80mgを無色結晶として得た。Z-異性体は得られなかった。

融点 126-129 °C。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.19 (3H, t, J=7Hz), 3.84 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 5.88 (1H, s), 6.82-6.89 (4H, m), 7.12-7.70 (6H, m), 8.07 (1H, d, J=3Hz), 8.17 (1H, dd, J=3Hz, 7Hz)

実施例 1 1

E-3-[2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-ニトロフェニル]-3-フェニルプロペノヒドロキサム酸 (化合物81) の合成

E-3-[2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-ニトロフェニル]-3-フェニルプロペン酸エチルエステル 160 mgをメタノール2 mL中に溶解し5%水酸化ナトリウム2 mLを加えて50-60 °Cで加熱攪拌した。8時間後、メタノールを減圧下留去し、残渣を5%塩酸でpH 1とし酢酸エチル15 mL × 3で抽出した。有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド3 mLに溶解し、ヒドロキシベンズトリアゾール 80 mg、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 70mg、N-メチルモルホリン60 mg及び0-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン90 mgを順次加えた。20時間30分攪拌した後、反応液を酢酸エチル10mLで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣のオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 cc, クロロホルムからクロロホルム:メタノール = 30:1) に付し標記化合物14 mgを無色結晶性粉末として得た。

性状：無色結晶性粉末

融点：182-185 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 83 (3H, s), 5. 67 (1H, s), 7. 04-7. 60 (10H, m), 7. 82 (1H, d, J=3Hz), 8. 15 (1H, m), 8. 99 (1H, brs), 9. 84 (1H, brs), 10. 54 (1H, brs).

参考例 4

3-(3-ニトロベンゾイル)ピリジン (化合物82) の合成

3-ベンゾイルピリジン10. 22 gを36%硫酸52 mL中に溶解し、氷冷下硝酸カリウム6. 27 gを少しずつ加えた。室温に戻し攪拌した。3時間後、反応液を氷水中に加えた。20%水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。析出した結晶を濾取、乾燥し、黄色結晶として標記化合物9.43 gを得た。

融点：73-76 °C

実施例 1 2

E, Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペン酸エチルエステル(化合物83)の合成

E, Z-3-(3-アミノフェニル)-3-(3-ピリジル)プロペン酸エチルエステル14.4 gをピリジン30 mL中に溶解し4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド12.9 gを加え攪拌した。22時間後、反応液を5%塩酸50 mLと酢酸エチル300mLに注いだ。有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を真空乾燥することにより標記化合物の混合物24.1gを黄色のオイルとして得た。

実施例 1 3

E, Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-(3-ピリジルN-オキシド)プロペン酸エチルエステル(化合物84)の合成

E, Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペン酸エチルエステル6.80 gをジクロロメタン50 mLに溶解しm-クロロ過安息香酸10.8 gを加え攪拌した。19時間後、反応液をジクロロメタン100 mLで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物の混合物6.19 gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.06 (4/3H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.38 (1H, s), 6.40 (2/3H, s), 6.88-7.34 (13H+2/3H, m), 7.67-7.71 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.03 (2/3H, s), 8.21-8.23 (1H, m), 8.27 (2/3H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 1 4

E, Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル N-オキシド)プロペン酸エチルエステル(化合物85)の合成

E, Z-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホンアミド)フェニル]-3-(3-ピリジル N-オキシド)プロペン酸エチルエステル 0.92 gをN, N-ジメチルホルムアミド4 mLに溶解し水素化ナトリウム 0.09 g(60% in oil)を加えた。水素ガスの発生が収まった後、よう化イソプロピル600 μ Lを加えた。16時間30分攪拌した後、反応液を酢酸エチル30 mLで希釈し水5 mL \times 2で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し(30cc, クロロホルムから クロロホルム:メタノール = 100:1) 標記化合物の混合物0.35 gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.02 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.21 (1.5H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.90 (1.5H, s), 4.07 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4.12 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 4.57-4.62 (1.5H, m), 6.375 (1H, s), 6.381 (0.5H, s), 6.88-6.96 (4H, m), 7.07-7.39 (8H, m), 7.62-7.66 (3H, m), 8.05 (0.5H, s), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.22 (0.5H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 1 5

E, Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペン酸エチルエステル(化合物86)の合成

E, Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル N-オキシド)プロペン酸エチルエステル1.76 gを酢酸15 mL中に溶解し、鉄粉 0.71 gを加えて70-80 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。1時間後、室温に戻した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (100cc, クロロホルムから クロロホルム : メタノール = 100 : 1) に付し
標記化合物の混合物 1.39 g を淡黄色油状物として得た。

実施例 16

実施例 2 (1) と同様にし、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(600cc, クロロホルムからクロロホルム : メタノール = 40 : 1) に付すことにより、以下の化合物 87 を合成した。

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペン酸 (化合物 87)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.96 (6H, d, J=7Hz), 3.80 (3H, s), 4.46 (1H, septet, J=7Hz), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.66-7.03 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.42-7.54 (3H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 8.58 (1H, d, J=2Hz), 8.59 (1H, d, J=2Hz), 12.42 (1H, brs)

実施例 17 (1) ~ (5)

実施例 3 (1) と同様にして以下の化合物 88 ~ 化合物 92 を合成した。

実施例 17 (1)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物 88)

性状 : 無色結晶性粉末

融点 : 158-160 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.96 (6H, d, J=7Hz), 3.80 (3H, s), 4.43 (1H, septet, J=6Hz), 6.38 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 7.11 (1H, d, J=3Hz), 7.20 (1H, d, J=3Hz), 7.39-7.50 (3H, m), 7.61 (2H, d, J=8Hz), 8.39 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=4Hz), 8.90 (1H, brs), 10.67 (1H, brs)

実施例 17 (2)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-

(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物89)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3.06 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.08-7.50 (7H, m), 8.39 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.92 (1H, brs), 10.65 (1H, brs)

実施例 17 (3)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-ブチルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物90)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.86 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.24-1.32 (4H, m), 3.45 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12-7.17 (2H, m), 7.37-7.49 (5H, m), 8.38 (1H, s), 8.57 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 5Hz), 8.90 (1H, brs), 10.64 (1H, brs)

実施例 17 (4)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソブチルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物91)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.86 (6H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.51-1.54 (1H, m), 3.24 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36-7.50 (5H, m), 8.39 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.89 (1H, brs), 10.64 (1H, brs)

実施例 17 (5)

E-3-[3-[N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物92)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

3. 09 (3H, s), 3. 67 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 6. 39 (1H, s), 6. 87-6. 89 (2H, m), 7. 06-7. 49 (7H, m), 8. 41 (1H, s), 8. 56 (1H, d, J=3Hz), 8. 90 (1H, brs), 10. 66 (1H, brs)

実施例 18 (1)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル N-オキシド) プロペノヒドロキサム酸 (化合物93)

E, Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル N-オキシド) プロペン酸エチルエステル270 mgをジオキサン 3 mLに溶解し5%水酸化ナトリウム2 mLを加え室温で攪拌した。1時間40分後、減圧下ジオキサンを留去し、残渣を水で希釈した。5%塩酸でpHを5-6とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣の油状物0.19 gを精製することなくN, N-ジメチルホルムアミド1.5 mLに溶解し、ヒドロキシベンズトリアゾール 76 mg、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド114 mg、N-メチルモルホリン50 mg及びo-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン 123 mgを順次加えた。22時間攪拌した後、反応液中に水5 mLを加えた。クロロホルム-テトラヒドロフラン混液 (4:1) 15 mL × 3で抽出した。全有機層を集め無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 cc, クロロホルムからクロロホルム:メタノール=25:1) に付し標記化合物34 mgを無色粉末として得た。

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 97 (6H, d, J=7Hz), 3. 82 (3H, s), 4. 45 (1H, septet, J=6Hz), 6. 45 (1H, s), 6. 66 (1H, s), 7. 04 (3H, d, J=8Hz), 7. 13 (1H, d, J=8Hz), 7. 23 (1H, d, J=8Hz), 7. 44 (2H, t, J=8Hz), 7. 59-7. 64 (2H, m), 7. 94 (1H, s), 8. 26 (1H, d, J=7Hz), 8. 95 (1H, brs), 10. 68 (1H, brs)

実施例 18 (2) ~ (9)

実施例 18 (1) と同様にして、以下の化合物 94～化合物 101 を合成した。

実施例 18 (2)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル N-オキシド) プロペノヒドロキサム酸 (化合物94)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.07 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.46 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.04-7.23 (5H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.92 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=6Hz), 8.97 (1H, brs), 10.66 (1H, brs)

実施例 18 (3)

E-3-[3-[N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル N-オキシド) プロペノヒドロキサム酸 (化合物95)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.08 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.89-7.43 (9H, m), 7.95 (1H, s), 8.21-8.23 (1H, m), 8.94 (1H, brs), 10.66 (1H, brs)

実施例 18 (4)

E-3-[3-[N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(4-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物96)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.05 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.80 (1H, m), 7.05-7.21 (6H, m), 7.38 (1H, t, J=8Hz), 8.53 (2H, d, J=6Hz), 8.94 (1H, brs), 10.74 (1H, brs)

実施例 18 (5)

E-3-[3-[N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]

ル]-3-(4-ピリジル N-オキシド) プロペノヒドロキサム酸 (化合物97)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 07 (3H, s), 3. 68 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 6. 31 (1H, s), 6. 81 (1H, m), 6. 89 (1H, m), 6. 91-7. 41 (7H, m), 8. 17 (2H, d, J=7Hz), 8. 94 (1H, brs), 10. 66 (1H, brs)

実施例 18 (6)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(4-ピリジル N-オキシド) プロペノヒドロキサム酸 (化合物98)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 07 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 6. 49 (1H, s), 6. 74 (1H, m), 7. 04-7. 45 (8H, m), 8. 21-8. 32 (3H, m), 9. 02 (1H, brs), 10. 78 (1H, brs)

実施例 18 (7)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(4-ピリジル N-オキシド) プロペノヒドロキサム酸 (化合物99)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 07 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 6. 30 (1H, s), 6. 90 (1H, s), 7. 09-7. 42 (9H, m), 8. 17-8. 18 (2H, m), 9. 02 (1H, brs), 10. 79 (1H, brs)

実施例 18 (8)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(2-ピリジル N-オキシド) プロペノヒドロキサム酸 (化合物100)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 04 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 6. 52 (1H, s), 6. 87 (1H, s), 7. 04 (2H, d, J=9Hz), 7. 08 (1H, d, J=9Hz), 7. 16 (1H, d, J=8Hz), 7. 27 (1H, t, J=8Hz), 7. 39-7. 44 (5H, m), 8. 23 (1H, d,

J=6Hz), 8.99 (1H, brs), 10.76 (1H, brs)

実施例 18 (9)

E-3-[3-[N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(2-ピリジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物101)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.04 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.74-6.75 (1H, m), 6.99-7.38 (9H, m), 8.18-8.19 (1H, m), 8.97 (1H, brs), 10.76 (1H, brs)

参考例 5

参考例 1 (1) と同様にして以下の化合物 102 を合成した。

E-3-(3-ニトロフェニル)-3-(3-ピリジル)プロペン酸エチルエステル (化合物 102)

性状：無色結晶性粉末

融点：67-68 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.18 (3H, t, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 6.52 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=6Hz, 9Hz), 7.54-7.64 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=8Hz), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5Hz)

実施例 19

実施例 13 (1) と同様にして以下の化合物 103 を合成した。

E-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-(N-オキシドピリジン-3-イル)プロペン酸エチルエステル (化合物103)

性状：無色結晶性粉末

融点：153-155 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.08 (3H, t, J=7Hz), 3.83 (3H, s), 4.03 (2H, q, J=7Hz), 6.37 (1H, s), 6.89-6.92 (4H,

m), 6.97 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, d, J=8Hz), 7.23-7.27 (5H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7Hz)

実施例 20 (1) ~ (15)

実施例 18 (1) と同様にして以下の化合物 104 ~ 化合物 118 を合成した。

実施例 20 (1)

E-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物104)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.81 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, t, J=8Hz), 7.35 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.64 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 10.00 (1H, brs)

実施例 20 (2)

E-3-[3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノフェニル]-3-(2-ピラジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物105)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.81 (3H, s), 6.90-6.92 (2H, m), 6.99-7.08 (4H, m), 7.25 (1H, t, J=8Hz), 7.63 (2H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.94 (1H, brs), 10.10 (1H, brs), 10.83 (1H, brs)

実施例 20 (3)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(2-ピリジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物106)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.99 (6H, d, J=7Hz), 3.78 (3H, s), 4.47 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.80 (1H, m), 6.99 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.64 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.88 (1H, brs), 10.80 (1H, brs)

実施例 20 (4)

E-3-[3-[N-(1-ピペリジンスルホニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(2-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物107)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.44 (6H, s), 3.09 (3H, s), 3.24 (4H, s), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.07 (1H, s), 7.09-7.10 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.39-7.42 (3H, m), 7.77 (1H, t, J=7Hz), 8.66 (1H, brs), 8.87 (1H, brs), 10.80 (1H, brs)

実施例 20 (5)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(4-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物108)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.95 (6H, d, J=7Hz), 3.77 (3H, s), 4.43 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.92-7.17 (6H, m), 7.40 (1H, m), 7.60 (2H, m), 8.57 (2H, m), 8.93 (1H, brs), 10.71 (1H, brs)

実施例 20 (6)

E-3-[3-[N-(3-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(4-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物109)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.95 (6H, d, J=7Hz), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, septet, J=7Hz), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.09-7.17 (6H, m), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 8.56 (2H, d, J=5Hz), 8.88 (1H, brs), 10.69 (1H, brs)

実施例 20 (7)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-エチルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物110)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.98 (3H, t, J=7Hz), 3.50 (2H, q, J=7Hz), 3.79 (3H, s), 6.37 (1H, s), 6.64 (1H, s),
6.99 (2H, d, J=9Hz), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, d, J=9Hz), 7.37-7.45 (3H, m),
7.47 (2H, d, J=9Hz), 8.38 (1H, s), 8.56-8.57 (1H, m), 8.90 (1H, brs), 10.64 (1H, brs)

実施例 20 (8)

E-3-[3-[N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物111)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.98 (6H, d, J=7Hz), 4.44 (1H, septet, J=7Hz), 6.40 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.00 (2H,
d, J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (1H, d, J=9Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.38-7.51
(5H, m), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 8.39 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=4Hz), 8.89 (1H, brs), 10.67
(1H, brs)

実施例 20 (9)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-(シアノメチル)アミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物112)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.83 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 7.22-7.26
(2H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=9Hz), 8.38 (1H, s), 8.57 (1H, m), 8.98 (1H,
brs), 10.71 (1H, brs)

実施例 20 (10)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-(シアノメチル)アミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物113)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.95 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.11-7.63 (9H, m), 8.38 (1H, m), 8.58 (1H, m), 8.99 (1H, brs), 10.81 (1H, brs)

実施例 20 (11)

Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-イソプロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物114)

性状：無色結晶性粉末

融点：195-197 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.87 (6H, d, J=7Hz), 3.87 (3H, s), 4.38 (1H, septet, J=7Hz), 6.40 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.04 (2H, dd, J=2Hz, 7Hz), 7.08-7.11 (2H, m), 7.34-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=7Hz), 8.29 (1H, s), 8.94 (1H, brs), 10.76 (1H, brs)

実施例 20 (12)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-プロピルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル)プロペノヒドロキサム酸 (化合物115)

性状：無色結晶性粉末

融点：151-153 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.82 (3H, t, J=7Hz), 1.33-1.37 (2H, m), 3.41 (2H, t, J=7Hz), 6.37 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=9Hz), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.36-7.43 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8Hz), 8.38 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=4Hz), 8.90 (1H, brs), 10.64 (1H, brs)

実施例 20 (13)

E, Z-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンカルボニル)-N-メチルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物116)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.32 (3/2H, s), 3.36 (3/2H, s), 3.73 (3/2H, s), 3.74 (3/2H, s), 6.31 (1/2H, s), 6.35 (1/2H, s), 6.76-6.78 (2H, m), 6.84-7.34 (8H, m), 8.20 (1/2H, d, J=2Hz), 8.31 (1/2H, d, J=2Hz), 8.19-8.52 (1H, m), 8.91 (1H, brs), 10.65 (1/2H, brs), 10.67 (1/2H, brs)

実施例 20 (14)

E, Z-3-[3-[3N-(4-メトキシフェニル)-1N-メチルウレイド]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物117)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.22 (3/2H, s), 3.24 (3/2H, s), 3.69 (3/2H, s), 3.70 (3/2H, s), 6.40 (1/2H, s), 6.44 (1/2H, s), 6.77-6.82 (2H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.18-7.74 (4H, m), 8.10 (1/2H, s), 8.32 (1/2H, s), 8.38 (1/2H, s), 8.51 (1/2H, m), 8.56 (1H, m), 8.92 (1/2H, brs), 8.97 (1/2H, brs), 10.73 (1/2H, brs), 10.76 (1/2H, brs)

実施例 20 (15)

E-3-[3-[N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-N-アリルアミノ]フェニル]-3-(3-ピリジル) プロペノヒドロキサム酸 (化合物118)

性状：無色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3.82 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=6Hz), 5.06 (1H, d, J=10Hz), 5.15 (1H, d, J=16Hz), 5.67-5.72 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.49 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 8.38 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=3Hz), 8.95 (1H, brs), 10.66 (1H, brs)

実施例 20 (16)

E-3-[3-[N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)フェニル]-3-(3-ピリジル)
プロペノヒドロキサム酸 (化合物119)

性状：無色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.97 (6H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.40-4.55 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.98-7.12 (4H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 10.67 (1H, brs)

試験例 1 (in vitro TACE阻害活性)

(1) THP-1細胞膜からのTACEの粗抽出

1% FBSを含むRPMI 1640培地に懸濁したTHP-1細胞(細胞密度: $2 \times 10^6/\text{mL}$)にLPS(E.coli 055:B55、終濃度: $1 \mu\text{g}/\text{mL}$)、silica($0.014 \mu\text{m}$ 、終濃度: $50 \mu\text{g}/\text{mL}$)、hydroxyurea(終濃度: 2mM)を添加し、 37°C 、5 % -CO_2 条件下で16時間培養した。培養後、細胞をFBSを含まないRPMI 1640培地で1回洗浄した。細胞をペレット3倍量のA液(10mM sodium phosphate(pH 7.4)、 1mM MgCl_2 、 30mM NaCl 、0.02 % NaN_3 、 $5 \mu\text{M}$ PMSF(phenyl methyl sulfonyl fluoride))に懸濁した後、ポリトロンホモジナイザーを用いて細胞を破碎した(5秒 \times 5回、回毎に1-2分氷冷する)。ホモジネート溶液を41 % sucrose-A液に重層し、遠心した($150,000 \text{g} \times 1$ 時間)。遠心後、中間層を回収し4倍量のA液にて希釈し、遠心した($150,000 \text{g} \times 20$ 分)。ペレットに、適量の可溶化液(1 % -Triton X-100-A 液)を加え(蛋白濃度: $1 \text{mg}/\text{mL}$)、攪拌した($4^\circ\text{C} \times 1$ 時間)。攪拌後、遠心し($100,000 \text{g} \times 30$ 分、 4°C)、上清を回収し、これをTACE粗抽出液とした。

(2) TACE阻害活性の測定

96穴ブラックプレートに、TACE(THP-1細胞の膜画分の粗抽出タンパク、終濃度: $10 \mu\text{g}/\text{mL}$)、表1に示す被験化合物(DMSO終濃度: 1 %)及びインキュベート溶液(50mM Tris-HCl(pH 7.4)、 5mM CaCl_2 、0.002 % NaN_3 、0.002 % Brij 35)を加えた。室温で30分ブレインキュベートした後に、基質(N-

methylantranilyl-LAQAVRSK(DNP) γ -NH₂：株式会社ペプチド研究所製、終濃度：20 μ M)を加え、室温で4時間以上インキュベートした。POLAR STAR(Ex：340 nm、Em：430 nm)を用いて蛍光強度を測定し、TACE阻害活性(IC₅₀値)を算出した。結果を表1に示す。

試験例2 (MMP-1阻害活性の測定)

MMP-1(コスモバイオ(株)社製)及び基質として7-methoxycoumarin-4-yl)-acetyl-PLGL-[N³-(2,4-dinitrophenyl)2,3-diaminopropionyl]-AR-NH₂(株式会社ペプチド研究所製)を用いて、上記のTACE阻害活性の測定法に準じてMMP-1阻害活性(IC₅₀値)を測定した。尚、蛍光強度の測定は、POLAR STAR(Ex：340 nm、Em：405 nm)を用いて行った。結果を表1に併せて示す。

表1

化合物	TACE阻害活性 IC ₅₀ (nM)	MMP-1阻害活性 IC ₅₀ (nM)
62	8.6	>10000
63	8.6	>10000
68	35	>10000
73	29	>10000
75	13	>10000
88	6.4	>10000
89	7.0	>10000
93	13	>10000
94	13	>10000

試験例3 (TNF- α 分泌阻害活性の測定)

10%FBSを含むRPMI 1640培地に懸濁したTHP-1細胞(5 × 10⁵/mL)にLPS(100 ng/mL)及び種々の濃度の薬物(DMSO終濃度：0.1%)を加え、37℃、5 %-CO₂条件下で4時間培養した。培養上清中のTNF- α をELISAにて測定し、TNF- α 分泌阻害活

性 (IC_{50} 値) を算出した。結果を表 2 に示す。

表 2

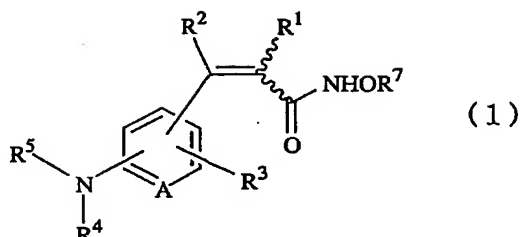
化合物	TNF- α 分泌阻害活性 IC_{50} (μ M)
75	6.4
88	2.8
89	4.1
93	5.5

産業上の利用可能性

本発明化合物 (1) 又はその塩は、優れた TACE 阻害活性を有し、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病、潰瘍性大腸炎、MOF、インスリン非依存型糖尿病等の疾患を予防及び／又は治療するための医薬として有用である。

請求の範囲

1. 次の式 (1)



〔式中、 R^1 は水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示し、 R^2 はシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し、 R^3 は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいアルケニル基を示し、 R^5 は R^6CO- 、 R^6SO_2- 、 R^6NHCO- 又は R^6NHCS- （ここで、 R^6 は置換基を有していてもよいアルキル基又はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す）を示し、 R^7 は水素原子又は保護基を示し、 A は CH 、窒素原子又は酸化された窒素原子を示す。〕で表されるプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩。

2. 請求項1記載のプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有する医薬。

3. 敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病、潰瘍性大腸炎、MOF及びインスリン非依存型糖尿病から選ばれる疾患の予防及び／又は治療薬である請求項2記載の医薬。

4. 請求項1記載のプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有するTACE阻害剤。

5. 請求項1記載のプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

6. 敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病、潰瘍性大腸炎、MOF及びインスリン非依存型糖尿病から選ばれる疾患の予防及び／又は治療薬である請求項5記載の医薬組成物。

7. 医薬を製造するための請求項1記載のプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩の使用。

8. 請求項1記載のプロペノヒドロキサム酸誘導体又はその塩を投与することを特徴とする敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染症、自己免疫疾患、悪性新生物、膠原病、潰瘍性大腸炎、MOF及びインスリン非依存型糖尿病から選ばれる疾患の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C259/06, 275/42, 311/21, 311/29, 311/44, 311/46, 335/22, C07D295/22, 215/36, 213/74, 213/75, 213/89, A61K31/18, 31/17, 31/4453, 31/47, 31/4406, 31/4409, A61K31/4402, 31/44, A61P43/00, 31/04, 29/00, 19/02, 37/06, 35/00, 1/04, 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C259/06, 275/42, 311/21, 311/29, 311/44, 311/46, 335/22, C07D295/22, 215/36, 213/74, 213/75, 213/89, A61K31/18, 31/17, 31/4453, 31/47, 31/4406, 31/4409, A61K31/4402, 31/44, A61P43/00, 31/04, 29/00, 19/02, 37/06, 35/00, 1/04, 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/47577 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) , 17 August, 2000 (17.08.00) , & EP 1150977 A1	1~7
A	EP 378991 A1 (CIBA-GEIGY AG) , 25 July, 1990 (25.07.90) , & JP 2-270861 A & US 5096919 A	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 November, 2001 (29.11.01)

Date of mailing of the international search report
11 December, 2001 (11.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07292

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C259/06, 275/42, 311/21, 311/29, 311/44, 311/46, 335/22,
C07D295/22, 215/36, 213/74, 213/75, 213/89, A61K31/18, 31/17, 31/4453, 31/47, 31/4406, 31/4409,
A61K31/4402, 31/44, A61P43/00, 31/04, 29/00, 19/02, 37/06, 35/00, 1/04, 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C259/06, 275/42, 311/21, 311/29, 311/44, 311/46, 335/22,
C07D295/22, 215/36, 213/74, 213/75, 213/89, A61K31/18, 31/17, 31/4453, 31/47, 31/4406, 31/4409,
A61K31/4402, 31/44, A61P43/00, 31/04, 29/00, 19/02, 37/06, 35/00, 1/04, 3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/47577 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 17.8月.2000(17.08.00) &EP 1150977 A1	1~7
A	EP 378991 A1 (CIBA-GEIGY AG) 25.7月.1990(25.07.90) &JP 2-270861 A &US 5096919 A	1

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.11.01

国際調査報告の発送日

11.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。